

## 血管腫に対するステロイド局注療法

### II. その発育障害における内分泌学的考察

阿 部 清 秀

札幌医科大学皮膚科学講座 (主任 高橋 誠 教授)

## Treatment of Hemangioma of the Eyelid and Orbit in Infancy by Intralesional Injection of Steroid (Triamcinolone Acetonide)

### II. Examination for Growth Delay of This Treatment by Endocrinological Methods

Seishu ABE

Department of Dermatology, Sapporo Medical College

(Chief: Prof. M. Takahashi)

It is well known that systemic steroid therapy affects the growth of children, and even local steroid application may cause systemic effects. This study was proposed to elucidate the effect of local steroid injections on growth by measurement of growth hormone and somatomedin A, which is one of the growth factors in serum.

Two patients with strawberry-type hemangioma on their eyelids were investigated. After intralesional injection of large doses of triamcinolone acetonide for therapy, growth delay continued for three months. In and after treatment by local steroid injection, the serum level of growth hormone decreased gradually and continued at low values for more than five months. Tests of growth hormone secretion, however, showed that the level of growth hormone was within normal range. We speculated that the suppressive action of this steroid on growth hormone secretion was due to an impairment of the release mechanism for growth hormone.

The serum level of somatomedin decreased suddenly after local steroid injection and increased to the normal level within two months. It has been said that the serum level of somatomedin is regulated by growth hormone. In this study, the level of growth hormone and somatomedin did not reveal parallel variation. Somatomedin action seemed to be a precursor of growth retrieval. These results indicate that the suppressive action of steroids on somatomedin is not only an indirect effect of growth hormone, but also a direct one.

(Received December 27, 1983 and accepted January 30, 1984)

**Key words:** Growth delay, Somatomedin, Local injection of steroid, Triamcinolone acetonide, Hemangioma

### 1 緒 言

莓状血管腫 (strawberry mark 以下 S. M. とする) に対するトリアムシノロン・アセトニッド (以下 T-C とする) の大量局注療法が著効を示したことは前報の「血管腫に対するステロイド局注療法 (I) その臨床像」<sup>26)</sup> において報告した。小児科的疾患の治療に用いたステ

ロイドの経口投与で身体的発育障害を認めたとの報告がある<sup>1-4)</sup> が、大量局注療法における報告がなく、前報で述べた症例の体重および身長測定をし、同時に血中成長ホルモンと成長因子であるソマトメジンの変動を検索した。成長ホルモンの骨組織への作用は直接的でなくソマトメジンを介して行われていることは一般的に認められている<sup>9)</sup>。又、それは成長ホルモンと異な

り日内変動を示さないと考えられているポリペプチドである<sup>10,11)</sup>。

本編では以下の点を中心に報告する。

- (1) 発育状態について
- (2) 成長ホルモンとソマトメジンについて
- (3) 成長ホルモン分泌刺激試験について

## 2 対象および方法

対象は前述の「血管腫に対するステロイド局注療法(I)」<sup>26)</sup>で述べた体重7~8 kgの乳児2症例である。局注方法も前述したようにその使用量は2 mg/kgとし、最初の2週間は週2回、以後は腫瘤の縮小状態を観察しながらT-Cの局注量を漸減し、ほぼ4週間で投与を終了した。局注はすべて午前10時~11時頃に行った。

血中成長ホルモンは日内変動を<sup>6-8)</sup>示し、最高値は睡眠後1~4時間後といわれているため病棟消灯後1時間の21時にできるだけ精神的苦痛を与えないように配慮し、採血後直ちに血清を分離、凍結し、測定まで-40℃に保存した。血中成長ホルモン測定は放射化学のradio-immuno assayを用い、測定した。

ソマトメジンAの測定はradioreceptor assayを用いたが、これはスウェーデンのカロリニウス研究所で開発された方法<sup>13,19)</sup>である。すなわち、ストックホルムのKABI研究所で抽出された純粋なソマトメジンAに<sup>125</sup>Iを結合させた<sup>125</sup>I-ソマトメジンと被検者血清とレセプターとしてヒト胎盤の細胞膜を0.05 M Tris HCl buffer (pH 7.4, 1% albuminを含む)でincubationした。これにice cold bufferを入れることにより細胞膜に結合した<sup>125</sup>I-ソマトメジンAはcold somatomedinによりdisplaceされるが、なお細胞膜に結合している<sup>125</sup>I-ソマトメジンAをrカウンターで測定した。この方法はソマトメジンAばかりでなく、生物学的に類似のソマトメジンC, multiplication stimulating activity (以下M. S. A.とする), insulin like growth factor (以下I. G. F.とする)もある程度含まれて測定される。

成長ホルモンは日内変動をするため成長ホルモン分泌不全の診断をするためには一定の負荷試験が必要となる。我々の症例も基礎値で低下を示したが、分泌低下の有無をインシュリン負荷とプロプラノロール・グルカゴン負荷試験で調べた。血中成長ホルモン測定は前述した方法にて測定した。

## 3 成 績

### 3.1 発育状態について

図に示す発育曲線は、昭和55年度厚生省による乳幼

時発育調査結果報告書<sup>9)</sup>から引用したもので、上の線は90パーセントタイル、下の線は10パーセントタイルを示す。症例1について身長、体重とも正常値で生れているが、生後2箇月よりT-Cの局注も生後5ヵ月まで続けその後の3ヵ月間ほとんど体重増加なく生後8ヵ月より急速に体重増加した。しかし生後11ヵ月より大量局注療法を行った場合も同様に投与後約3ヵ月間体重増加がなかったが、生後1歳3ヵ月より順調に成長し、4歳時の現在、体重、身長とも正常域を示している(Fig. 1)。

症例2においては、局注開始までの生後5ヵ月まで順調に発育した。局注終了時の生後6ヵ月時より約3ヵ月間体重がほとんど増加しなかった。しかし生後10ヵ月より体重、身長共に顕著に増加し、4歳時の現在、体重14 kg、身長93 cmで正常域を示した(Fig. 2)。

### 3.2 成長ホルモンとソマトメジンについて

症例1における成長ホルモン値は、生後11ヵ月時の大量局注時、直ちに低下を示した(Fig. 3)。局注後5ヵ月時で生後17ヵ月時、急速な成長と一致し、ソマトメジン値は高値を示すが成長ホルモンは依然として低値を示した(Fig. 4)。なお乳児の血中ソマトメジン値の正常値の文献は<sup>27-29)</sup>あまりなく、Philipsの文献<sup>11,12)</sup>から0.4 u/mlと推定している。

症例2においてはT-Cの局注開始後成長ホルモンは徐々に低下し、体重増加と無関係に長期間低値を示した。一方ソマトメジン値は局注後急速に低下し、治療後急速に増加した。これは体重増加よりも先行し、その後は体重増加に平行しているように思われた(Fig. 5)。

### 3.3 成長ホルモン分泌刺激試験について

各種の分泌刺激試験で血中成長ホルモンの最高値が10 ng/ml以上は正常<sup>20)</sup>とされているが症例1における治療後81日目の値は、発育不全期間にもかかわらず、正常値である。173日以後の値は実際の体重増加と平行した値を示している(Table 1)。これに反し、症例2において、大量局注後成長ホルモン分泌不全を示す値は全くなかった(Table 2)。しかし局注終了後3ヵ月間、体重、身長とも増加を示さなかった。

## 4 考 案

経口投与、特に長期間の副腎皮質ホルモン療法は、小児の発育を障害し、その発現はこの療法を行うことになった原症、その際の種々の内分泌の状態、対象小児の年齢、個体差などが関与する。また薬剤の種類とその投与量によっても発育障害の程度が異なる<sup>14-18)</sup>。我々の行ったとき局注療法における発育障害の報告

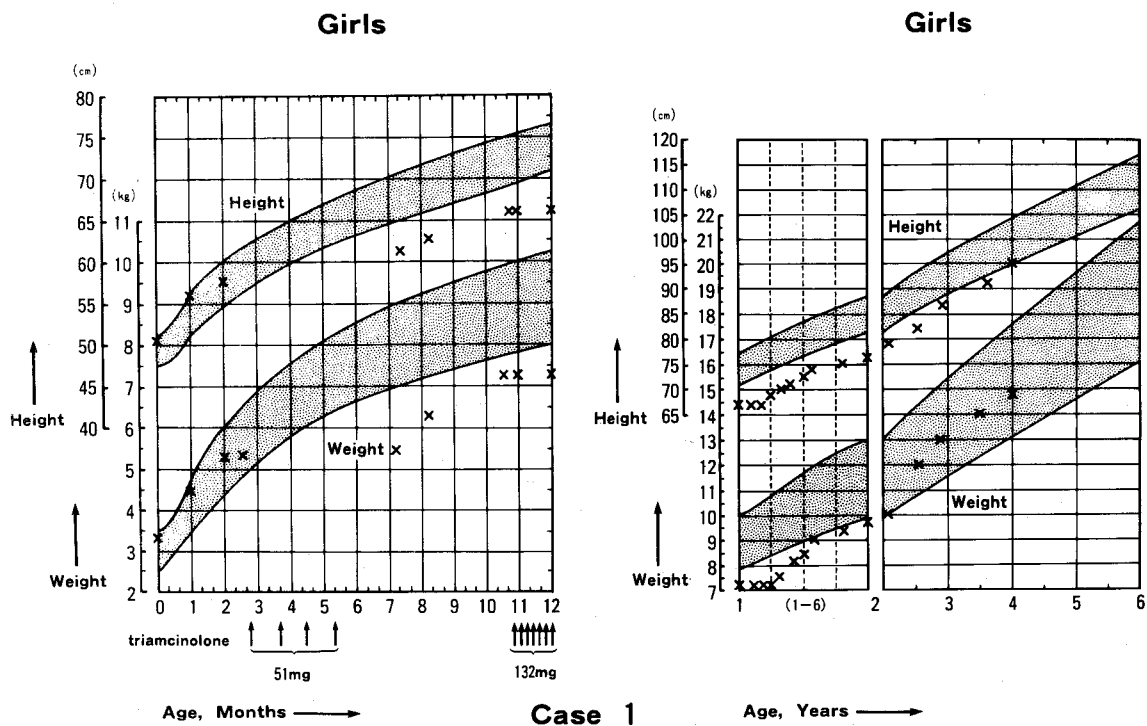


Fig. 1 Growth in case 1 was followed up over a four year period before and after treatment by local steroid injection. These percentile diagrams are based on surveys done by the Japanese Ministry of Health and Welfare in 1980.

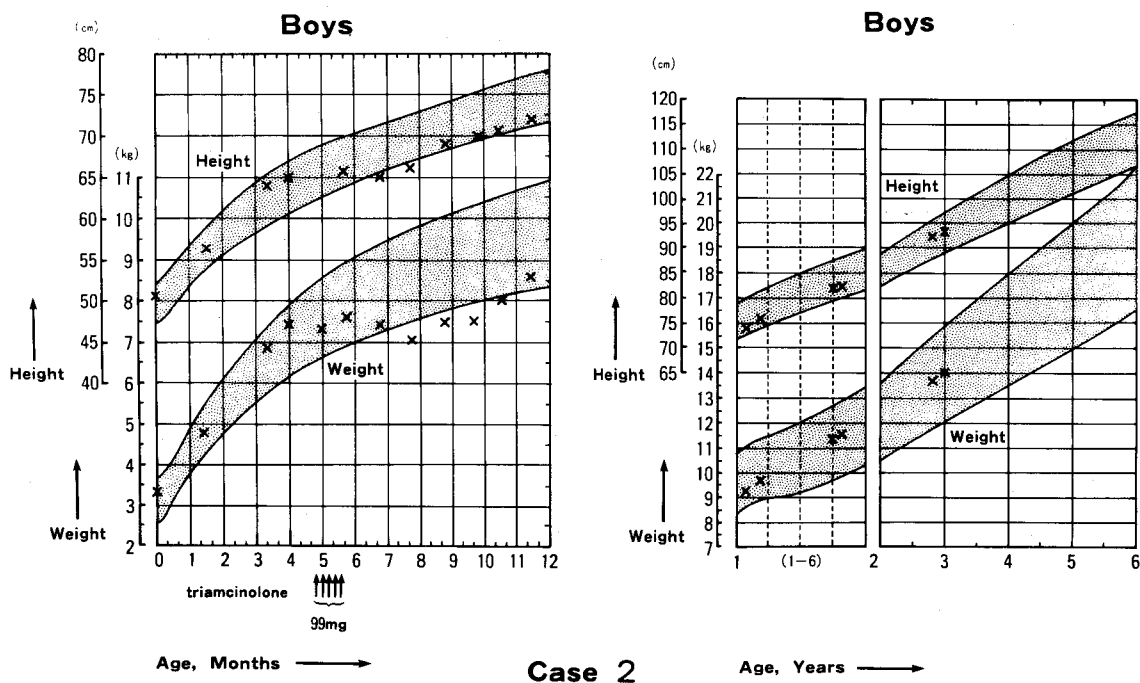


Fig. 2 Growth in case 2 was followed up over a three year period before and after treatment by intralesional steroid injection.

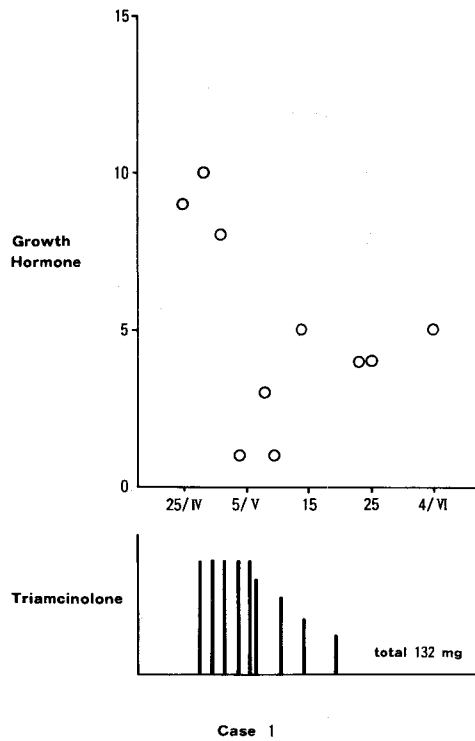


Fig. 3 Changes in serum growth hormone after intralesional steroid injection in case 1.

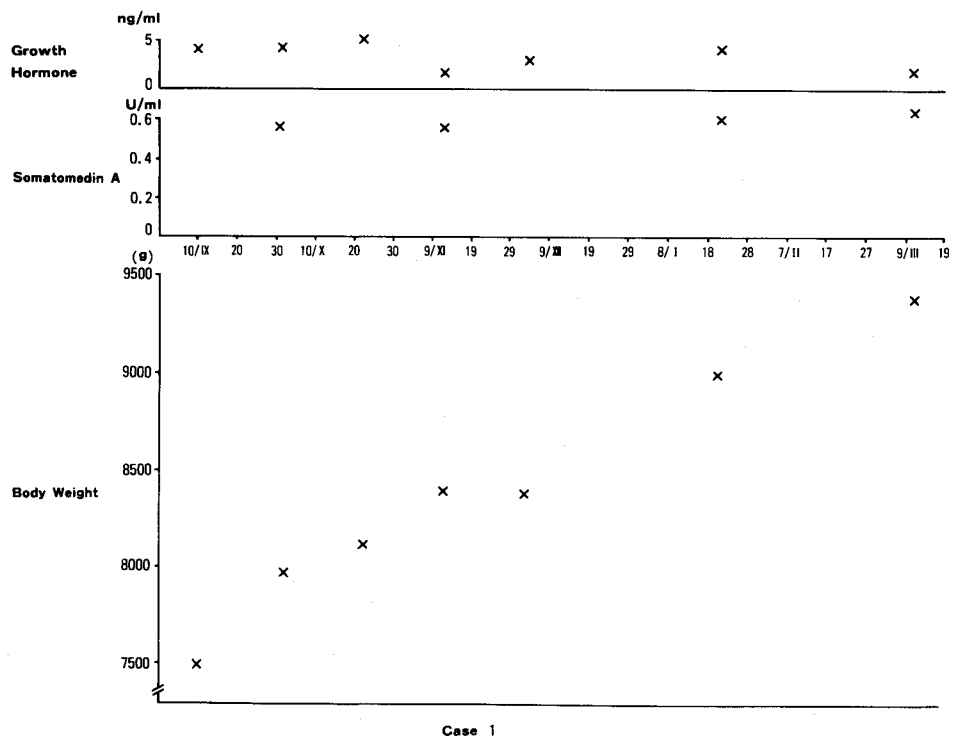


Fig. 4 Changes in serum growth hormone, somatomedin A, body weight and height after three months treatment by local steroid injection in case 1.

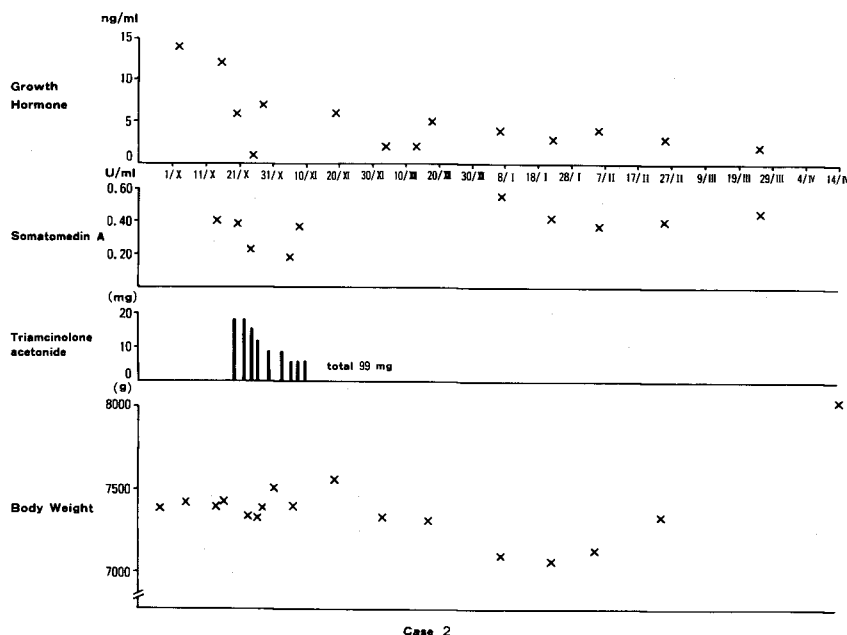


Fig. 5 Changes in serum growth hormone, somatomedin A, body weight and height before and after treatment by intralesional steroid injection in case 2.

Table 1 Changes in growth hormone and blood glucose by tests of growth hormone secretion in case 1.

#### Case 1

81 days after treatment, tested by crystalline zinc-insuline 0.1 units/kg body weight

	G. H. (ng/ml)	blood glucose (mg/100 ml)
before	3	86
30 min.	8	55
60 min.	7	52
90 min.	11	
120 min.	6	

173 days after treatment, tested by propranolol 5 mg, glucagon 0.03 mg/kg body weight

	G. H. (ng/ml)	blood glucose (mg/100 ml)
before	9	74
30 min.	16	33
60 min.	7	44
90 min.	9	62
120 min.	5	56

302 days after treatment, tested by propranolol 5 mg, glucagon 0.03 mg/kg body weight

	G. H. (ng/ml)	blood glucose (mg/100 ml)
before	4	72
90 min.	19	51
120 min.	10	53
180 min.	10	66

Table 2 Changes in growth hormone and blood glucose by tests of growth hormone secretion in case 1.

#### Case 2

before treatment, tested by propranolol 5 mg, glucagon 0.03 mg/kg body weight

	G. H. (ng/ml)	blood glucose (mg/100 ml)
before	9	92
90 min.	35	65
120 min.	16	79
180 min.	4	75

10 days after treatment, tested by propranolol 5 mg, glucagon 0.03 mg/kg body weight

	G. H. (ng/ml)	blood glucose (mg/100 ml)
before	6	87
90 min.	77	63
120 min.	25	77
180 min.	3	77

44 days after treatment, tested by propranolol 5 mg, glucagon 0.03 mg/kg body weight

	G. H. (ng/ml)	blood glucose (mg/100 ml)
before	3	66
90 min.	29	62
120 min.	14	70
180 min.	11	65

109 days after treatment, tested by propranolol 5 mg, glucagon 0.03 mg/kg body weight

	G. H. (ng/ml)	blood glucose (mg/100 ml)
before	3	84
90 min.	24	63
120 min.	17	69
180 min.	8	68

がないため、経口投与法における発育障害の文献的考察をし、我々の方法について考察したい。

竹内<sup>15)</sup>らはprednisoloneとして1000 mg以上投与したリウマチ熱やネフローゼ症例群などの26症例を調査したが、その結果、副腎皮質ホルモン剤投与中におけるこれらの小児の身長は、健康小児の平均身長 $45\%$  ( $11\sim 120\%$ )で明らかな抑制が見られたと報告している。1日量についてもBlogett *et al.*<sup>11)</sup>はcortisoneとして $45\text{ mg/m}^2/\text{day}$ を長期間連日投与すると成長は障害されるとした。Kaplan<sup>16)</sup>も諸家の成績を検討した後、同じようにcortisoneとして $35\sim 45\text{ mg/m}^2/\text{day}$ 程度でその危険は大きいだろうとしている。製剤別にみた身長抑制効果についてFalliers *et al.*<sup>2)</sup>は種々の副腎皮質ホルモン剤を投与した喘息の小児61例を対象としてcortidone, prednisone, betamethasoneの身長発育におよぼす効果を比較している。その結果によると、身長増加率が正常小児の $50\%$ あるいはそれ以下となる量はcortisone  $66\text{ mg/m}^2/\text{day}$ , prednisone  $9.3\text{ mg/m}^2/\text{day}$ , betamethasone  $0.75\text{ mg/m}^2/\text{day}$ であった。

我々の局注療法の症例1では、2回目のT-Cの総量は $132\text{ mg}$ ,  $12.57\text{ mg/m}^2/\text{day}$ , cortisoneに換算すると $78.6\text{ mg/m}^2/\text{day}$ であった。症例2ではT-Cの総量 $99\text{ mg}$ ,  $9.43\text{ mg/m}^2/\text{day}$ , cortisoneに換算すると $59.4\text{ mg/m}^2/\text{day}$ である。したがってBlodgett *et al.*<sup>11)</sup>が成長障害を生ずる上限と述べているcortisone  $45\text{ mg/m}^2/\text{day}$ よりも多く、連日投与ではないが、実際、我々の症例では発育障害をもたらした。しかし症例1において月に1度の割で3カ月間に合計T-C  $53\text{ mg}$ 局注したときにも、治療後約2カ月間の発育障害を生じた。この値はT-C  $1.96\text{ mg/m}^2/\text{day}$ であり、cortisoneに換算すると $12.27\text{ mg/m}^2/\text{day}$ となりBlodgett *et al.*<sup>11)</sup>が提唱している $45\text{ mg/m}^2/\text{day}$ より少量でもT-C局注で発育障害を生じたことになり、T-C特有の現象と考えた。これはT-Cが水溶性懸濁注射剤で、長い持続性のあることによると考えた。そこでT-Cの組織内残留濃度を検索すると、家兎皮膚において約60日、血管腫において約80日前後残留することが判明した(未発表資料)。

視床下部からの成長ホルモン放出因子の分泌は日内変動を示し、睡眠、年齢によっても変化する<sup>21)</sup>。このため血中の成長ホルモン値は、食事の摂取や精神的興奮、運動、睡眠に反応して上昇する<sup>6-8)</sup>。睡眠は成長ホルモン分泌を促し、特に睡眠第Ⅲ期、第Ⅳ期にみられ、これは睡眠開始後1~4時間に一致する。成長ホルモン分泌低下を示さない発育障害において、睡眠後1時間目

の血中成長ホルモン検査によりその $70\%$ を除外できると言われている。以上の特徴から我々の症例では睡眠1時間後の21時に成長ホルモン測定用の採血を行った。これらの値は基礎値と考えられるが、T-C局注時とそれ以後の発育障害を起している期間、この基礎値は低下を示した。治療終了後の体重増加状態でも予想に反し、この基礎値は低値を示した。

1957年、Salmon and Daughaday<sup>9)</sup>は成長ホルモンが体内で何らかの物質を介して軟骨への $^{35}\text{S}$ の取り込みを促進することを見出した。1972年、Daughaday *et al.*<sup>24)</sup>はこの物質をソマトメジンと命名し、現在これに属する因子にはソマトメジンA、ソマトメジンC、I. G. F.-I, I. G. F.-II, M. S. A., rat-S. M. (r. S. M.)がある。最初の4つの因子はヒト血清より抽出されたものである。ソマトメジン(以下SOMATとする)の共通の特徴は、①G. H. 依存性、②軟骨への $^{35}\text{S}$ の取り込みを促進する作用、③インシュリン様作用、④細胞増殖作用、⑤血中で結合蛋白と結合した存在である<sup>12)</sup>。またSOMATの測定法で現在使用されているものは $^{35}\text{S}$ 、あるいは $^3\text{H}$ -thymidinの軟骨への取り込みに基づいて測定する生物学的測定法、細胞膜分画と $^{125}\text{I}$ -SOMATを使用するradioreceptor assay法、SOMATの抗血清を用いて測定するradioimmuno assay法、binding protein assay法などがある。我々は前述したようにradioreceptor assay法を用いたが、この方法でも、ある程度SOMAT-C, I. G. F., M. S. A.も測定している。従って各種の測定法によって成長ホルモン分泌不全、正常、分泌過多におけるSOMAT値も多少異なる。高野<sup>13)</sup>の報告によるとradioreceptor assay法における成長ホルモン分泌全時のSOMAT値は $0.2\sim 0.8$ 、正常値 $0.6\sim 1.4$ 、分泌過多 $1.4\sim 4.4\text{ u/ml}$ としている。しかし、年齢、特に生後、成長が促進される時期に血中SOMATの値が低いことが認められ、これはSOMATの標的組織の感受性が高いために血中SOMATが低値でも良好な発育を示すのではないかと考えられてきた。実際、新生児のmononuclear cellのリセプターを検討した報告では大人に比し、リセプターの数は2倍の増加を示していた<sup>25)</sup>。乳児期の報告は少なく、血中SOMAT値の正常値は不明であるが、その値は前述した値よりも低く、ほぼ $0.4\text{ u/ml}$ 前後と推定される。局注されたT-Cは全身作用を示し、Fig. 1のごとく血中成長ホルモンを低下させ、同時にFig. 3にみられるようにSOMATを低下させている。しかし、治療中止後の体重増加する状態ではSOMATは高値を示すが、血中成長ホルモンはいぜんとして低値のまま

あった。このことはSOMATが成長ホルモン依存性であることに一見矛盾しているかのようにみえる。このことは最近C. R. Acad. Sc. Paris, 295で発表したBrazean<sup>23)</sup>によるとcell cultureでSOMAT-CとI. G. F.-Iがgrowth hormone releasing factorを介し成長ホルモン分泌を抑制するという報告があり、我々の結果はこのフィードバック機構が働いている状態と考えられる。

また分泌刺激試験は下垂体性小人症を診断するための検査法でL-arginine法, insulin法, propranolol glucagon法<sup>6)</sup>等がある。これらの方法で血中成長ホルモンの最高値が5 ng/ml未満は無反応, 5~10 ng/mlは低反応ないしは境界域, 10 ng/ml以上は正常とされていることが多い。我々の症例での負荷試験の結果はすべて正常であった。

以上のことから、T-C局注により発育障害を起している期間においても下垂体前葉のエオジン好性細胞で成長ホルモンはある程度生成されているが、分泌は抑制されていると推定される。今回の検索における成長ホルモンとソマトメジン値の関連性をみると、実際に発育が再開されているにもかかわらず、成長ホルモンは低値を示すが、ソマトメジン値は高値を示していた。しかもソマトメジン値は発育に先立って上昇し、独自の変動をしているように思われる。また大量の副腎皮質ホルモンは血中ソマトメジン値を低下させることは明らかと思われた。コーチゾンのSOMATに対する直接作用に関しては、Asakawa *et al.*<sup>22)</sup>はラットを用い、成長ホルモンとコーチゾンアセテートを同時に投与し、大量の副腎皮質ホルモンにはソマトメジン産生を直接抑制する作用があると報告している。

## 5 結 論

T-C大量局注療法は局注後約3カ月間の発育障害を生じるが、その機序は成長ホルモン分泌を抑制し、血中成長ホルモン低値を示す。成長ホルモン低値は間接的にソマトメジン低値をもたらすが、それと同時に直接的にソマトメジンに作用し、血中ソマトメジン低値を示すと推定した。ソマトメジン値はその後の発育再開に先行するように高値を示し、かつ再開後も高値を持続するが、これに反し成長ホルモンは発育再開後も低値のまま推移した。したがってステロイド投与、あるいはその他の発育障害時には、成長ホルモンのみならず、SOMATの測定も併用し観察することが必要であると考えられる。

## 謝 辞

稿を終るにあたり、終始御懇篤な御指導と御教示を賜った東京警察病院名誉院長大森清一先生、ならびに御校閲を賜った本学皮膚科学講座高橋誠教授に深甚の感謝を捧げます。ソマトメジンを測定していただいた東京女子医科大学内科学講座鎮目利和夫教授、同高野加寿恵助教授に深謝します。

なお本論文の要旨は、1981年12月12日第98回日本形成外科学会東京地方会、1982年5月15日第25回日本形成外科学会総会(金沢)において発表した。

## 文 献

1. Blodgett, F. M., Burgin, L., Iezzoni, D., Gribetz, D. and Talbot, N. D.: Effects of prolonged cortisone therapy on the statural growth, skeletal maturation and metabolic status of children. *New Engl. J. Med.* **254**, 636-641 (1956).
2. Falliers, C. J., Tan, L. S., Szentivanyi, J., Jorgensen, J. R. and Bykantz, S. C.: Children asthma and steroid therapy as influences on growth. *Am. J. Dis. Child.* **105**, 127-137 (1963).
3. Morris, H. G., Jorgensen, J. R., Elick, H. and Goldsmith, H. E.: Metabolic effects of human growth hormone in corticoid-treatment children. *J. Clin. Invest.* **47**, 427-435 (1968).
4. Lam, C. N. and Armeil, G. C.: Long-term drawing effects of corticoid treatment for children nephrosis. *Arch. Dis Child.* **43**, 589-594 (1968).
5. 江井 晃: 厚生省児童家庭局母子衛生課監修: 乳幼児身体発育値 20-23 (1981).
6. Richard, S. D.: *Handbook of endocrinology*. 163-192, Lea & Febiger Philadelphia (1973).
7. 中川光二: 成長ホルモン・新図解ホルモンのすべて、医学の世界社 32-39 (1980).
8. 加藤 譲: 下垂体ホルモン分泌のリズム・生物リズムと生物時計 共立出版 233-245 (1982).
9. Salmon, M. D. Jr. and Daughaday, W. H.: A hormonally controlled serum factor which stimulate sulfate incorporation by cartilage *in vitro*. *J. Lab. Clin. Med.* **49**, 825-836 (1957).
10. Phillips, S. L. and Vassilopoulou-Sellin, E.: Medical progress somatomedins. *New Engl. J. Med.* **302**, 371-380 (1980).
11. Phillips, S. L. and Vassilopoulou-Sellin, E.: Medical progress somatomedin. *New Engl. J. Med.* **302**, 438-446 (1980).
12. 対馬敏夫: 成長因子・新図解ホルモンのすべて、医学の世界社 317-325 (1980).
13. 高野加寿恵: somatomedin の radioreceptor.

- 日本臨床 **34**, 466-470 (1976).
14. 吉田 久: 副腎皮質ホルモンと発育障害. 小児科 Mook **6**, 148-158 (1979).
15. 竹内 慎: 副腎皮質ステロイド剤投与小児の身長成長. 小児科診療 **33**, 434-438 (1970).
16. Kaplan, S. A.: Growth disorders in children and adolescents. Charles C. Thomas Publisher, London (1964).
17. Stempfel, R. S. Jr., Sheikholislam, B. M., Labolitz, H. E., Allen, E. and Franko, R. C.: Pituitary growth hormone suppression with low-dosage, long-acting corticoid administration. J. Pediatr. **73**, 767-773 (1968).
18. Pecil, A.: Suppressive action of corticoids on the secretion of growth hormone. J. Endocrinol. **36**, 401-408 (1966).
19. Takano, K., Hall, K., Fryklund, L., Holmgren, A., Sievertsoon, H. and Uthene, K.: The binding of insulin and somatomedin A to human placental membrane. Acta Endocrinol. **80**, 14-31 (1975).
20. 森 理: 成長ホルモン分泌刺激試験における偽陽性率に関する検討. ホルモンと臨床 **27**, 985-990 (1979).
21. 鎮目 和夫: 成長ホルモンに関する基礎的臨床的研究. 日本医師会雑誌 **87**, 23-37 (1982).
22. Asakawa, K., Takamo, K., Kogawa, W., Hasumi, Y. and Shizume, K.: Effect of glucocorticoid on body growth and serum levels of somatomedin A in the rat. Acta Endocrinol. **100**, 206-213 (1982).
23. Brazeau, P., Guillemin, R., Ling, N., van wyk, J. and Hombel, R.: Endocrinology-inhibition by somatomedins of growth hormone secretion stimulated by hypothalamic growth hormone releasing factor. C. R. A. Cad. Sc. Paris, t. **295**, 651-654 (1982).
24. Daughaday W. H., Hall, K., Raben, M. S. Jr., Van den Brande, J. and Van wyk, J. J.: Somatomedin proposed designation for surphation factor. Nature **235**, 107-110 (1972).
25. Resenfeld, R. G. and Hintz, R. L.: Characterization of a specific receptor for somatomedin C (SM-C) on cultured human lymphocytes; evidence that SM-C modulates homologous receptor concentration. Endocrinology **107**, 1841-1848 (1980).
26. 阿部清秀: 血管腫に対するステロイド局注療法 I. その臨床像. 札幌医学雑誌 **53**, 127-134 (1984).
27. Van den Brande, J. L. and Du Caju, M. V. L.: Plasma somatomedin activity in children with growth disturbance In: Raiti S, ed. Advances in human growth hormone research. Washington, D. C.: Government Printing Office, 98-126 (1974) (DHEW publication no. (NIH) 74-612).
28. Takamo, K., Hall, K., Ritzen, M., Iselius, L. and Sievertsson, H.: Somatomedin A in human serum, determined by radioreceptor assay. Acta Endocrinol. **82**, 449-459 (1976).
29. Almquist, S. and Rune, I.: Studies on sulfation factor (SF) activity of human serum: the variation of serum SF with age. Acta Endocrinol. **36**, 566-576 (1961).

別刷請求先:

(〒060) 札幌市中央区南1条西16丁目

札幌医科大学皮膚科学講座 阿部清秀